

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



REC'D 19 OCT 2000
WIPO PCT

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

EP 0007904
10 / 069400

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 40 794.0

Anmeldetag: 27. August 1999

Anmelder/Inhaber: LTS LOHMANN Therapie-Systeme AG, Andernach

Erstanmelder: LTS Lohmann Therapie-Systeme
GmbH, Neuwied

Bezeichnung: Pharmazeutische Zubereitung

IPC: A 61 K, A 61 J

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Anmeldung.

München, den 8. Juni 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Seiler

Seiler

Pharmazeutische Zubereitung

Pharmazeutische Zubereitungen, in denen ein Wirkstoff an einen Träger gebunden vorliegt, sind dem Stand der Technik in großer Fülle bekannt. Die Bindung an den Träger kann dabei im weitesten Sinn rein mechanisch verstanden werden; im engeren Sinn jedoch wird die Fähigkeit von Trägersubstanzen ausgenutzt, spezielle chemische oder physikochemische Wechselwirkungen mit dem Wirkstoff oder den Wirkstoffen einzugehen.

Eine Kategorie derartiger Wechselwirkungen bilden die ionischen Anziehungskräfte, die natürlich nur dann ausgenutzt werden können, wenn Wirkstoff und Träger zumindest teilweise geladen vorliegen. In pharmazeutischen Zubereitungen werden ionische Bindungen zwischen Wirkstoffen und Trägern u. a. dazu ausgenutzt, schwerlösliche Wirkstoffe mit geringer Dissoziationsneigung in Wasser in ihrem geladenen und molekulardispersen Zustand zu konservieren und damit eine hohe Auflösegeschwindigkeit zu erzielen. Daneben werden Wirkstoffe an gegensinnig geladene Trägerpolymere gebunden, um eine hohe Wirkstoffbeladung der Zubereitung zu ermöglichen; diese Formulierungstechnik wird z. B. bei Liposomenzubereitungen häufig angewandt. Eine weitere beschriebene Variante bilden die Zubereitungen, in denen durch die ionische Bindung an ein geladenes Polymer eine kontrollierte Wirkstofffreisetzung bewirkt werden soll. Ein Beispiel hierfür stellt das in Deutschland unter der Marke Codipront® vermarktete Hustensaft dar, in dem als Wirkstoff-Trägerkomplex eine an einen sauren Ionentauscher gebundene Wirkstoffbase, Codein-Poly(styrol, divinylbenzol)sulfonat, enthalten ist.

Eine spezielle Form der an gegensinnig geladene Träger gebundenen Wirkstoffe stellen die sog. Nanosole mit Gelatine

oder Kollagenhydrolysaten als Trägern, die von der Fa. Al-fatec-Pharma GmbH in verschiedenen Patent- und Offenlegungsschriften beschrieben werden, so z. B. in den Dokumenten DE 41 40 195, DE 41 40 178 und DE 41 40 179. Dabei macht man sich zunutze, daß der angestrebte, isoionische Zustand mit Ladungsausgleich zwischen Träger und Wirkstoff bei der Verwendung von Gelatine oder Gelatinederivaten dank der zwitterionischen Natur derselben durch eine entsprechende pH-Einstellung in der Zubereitung leicht erzielt werden kann. Es wird beschrieben, daß sich diese Nanosole vorteilhaft zur Herstellung von Arzneizubereitungen sowohl mit schneller als auch mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung einsetzen lassen.

Allerdings haben diese Zubereitungen den Nachteil, daß die Bevölkerung seit einigen Jahren hinsichtlich möglicher BSE-Infektionsgefahren verunsichert ist und z. B. Produkte, die Gelatine enthalten, zunehmend meidet. Daher besteht ein Bedarf für Zubereitungen ohne Gelatine oder Kollagenderivate, welche die gleichen Vorteile aufweisen wie z. B. die beschriebenen Nanosole auf Gelatinebasis.

Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine pharmazeutische Zubereitung ohne Gelatine oder dergleichen für geladene Wirkstoffe bereitzustellen, in denen der Wirkstoff an einen gegensinnig geladenen Träger gebunden vorliegt.

Die Lösung der Aufgabe gelingt durch eine pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß sich mit Chitosanderivaten als Träger sog. Nanosole erzeugen lassen, in denen der Wirkstoff mit dem Träger im zumindest annähernd isoionischen Zustand stabilisiert vorliegt, und daß sich

diese Nanosole zur Herstellung von Arzneimitteln b stens eign n.

Die erfindungsgemäße Zubereitung enthält nach Anspruch 1 mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff, der zumindest teilweise geladen vorliegt, d. h. der Wirkstoff ist zur Ausbildung eines ionischen Zustands befähigt und zumindest ein Teil der Wirkstoffmoleküle liegen in diesem ionischen Zustand vor.

Für die Definition eines Nanosols wird auf DE 41 40 195 verwiesen.

Als Chitosanderivate im Sinne dieser Erfindung gelten alle modifizierten und nichtmodifizierten Deacetylierungsprodukte des Chitins, die noch eine Polyglucosamin-Grundstruktur aufweisen. Die erfindungsgemäß geforderte, zum Wirkstoff gegensinnige Ladung bezieht sich auf die Nettoladung des eingesetzten Trägers. Es können demnach auch zum Wirkstoff gleichsinnige Ladungen im Chitosanderivat vorhanden sein, solange diese von den gegensinnigen Ladungen überkompenziert werden.

In der Tat liegt in einer der bevorzugten Ausführungsformen ein Wirkstoff mit einer positiven Ladung vor, der im Nanosol an ein Chitosanderivat mit negativer Gesamtladung gebunden ist. Bei einem solchen Chitosanderivat kann es sich z. B. um ein zwitterionisches, partiell sulfatiertes Chitosan handeln.

In einer weiteren, ebenfalls bevorzugten Ausführungsform liegt der Wirkstoff im negativ geladenen Zustand vor und ist im Nanosol an ein positiv geladenes Chitosanderivat, also im einfachsten Fall an ein nichtmodifiziertes Chitosan gebunden. Auch hier gilt, daß ein Wirkstoff durchaus

teilweise undissoziiert vorliegen und sogar einige zum Chitosanderivat gleichsinnige Ladungen besitzen kann, solange seine Nettoladung gegensinnig, in diesem Fall also negativ ist.

Vorzugsweise liegt der Wirkstoff im Nanosol in einer kolloidalen oder nanopartikulären Verteilung, d. h. mit einer mittleren Teilchengröße von maximal etwa 500 - 1000 nm vor, soweit sich überhaupt eine Phasengrenze zwischen Wirkstoff und Trägerphase nachweisen lässt. Insbesondere schwerlösliche Wirkstoffe lassen sich auf diese Weise in pharmazeutische Zubereitungen einarbeiten, aus denen sie rasch freigesetzt werden können.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen werden in der Regel weitere Hilfsstoffe enthalten, die in der pharmazeutischen Technologie üblicherweise eingesetzt werden und dem Fachmann bekannt sind. Bei diesen Hilfsstoffen kann es sich beispielsweise um weitere polymere oder nichtpolymere Trägerstoffe handeln, aber auch um Stabilisatoren, Tenside, Zerfallsbeschleuniger, Antioxidantien, Farbstoffe, Pigmente, Aromen, Süßstoffe oder sonstige Geschmacksverbesserer, Bindemittel, Gleitmittel u. s. w. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Zubereitung einen weiteren polymeren Trägerstoff. Dieser kann z. B. erforderlich sein, um die Beladbarkeit des Nanosols mit Wirkstoff zu erhöhen oder um die Freisetzungseigenschaften der Zubereitung zu modifizieren. Diesbezügliche Formulierungstechniken sind dem Fachmann ebenfalls bekannt.

Erfindungsgemäß werden die hier offenbarten pharmazeutischen Zubereitungen zur Herstellung von Arzneimitteln oder Diagnostika verwendet. Eine bevorzugte Verwendung der Zubereitungen besteht in der Herstellung von Arzneimitteln, die als Kapseln, Tabletten, Pulver oder Granulate verabreicht

werden oder im Sinne einer Instantzubereitung vor ihrer Verabreichung zunächst in Wasser oder in einer anderen, geeigneten Flüssigkeit aufgelöst oder redispersiert werden.

In einer weiteren, bevorzugten Ausführung werden die Zubereitungen zur Herstellung von Arzneimitteln mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung verwendet. Dazu müssen sie in der Regel weiter modifiziert, d. h. mit weiteren Hilfsstoffen gemischt oder von diesen umhüllt werden. Z. B. können Kapseln oder Tabletten, die eine erfindungsgemäße Zubereitung enthalten, mit einem Polymerfilm überzogen werden, welcher die Freisetzung des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe kontrolliert. Diese und weitere Techniken zur Herstellung von Arzneiformen mit modifizierter oder kontrollierter Wirkstofffreisetzung sind dem Fachmann bekannt.

Eine erfindungsgemäße Zubereitung wird grundsätzlich in einem mehrschrittigen Verfahren hergestellt, welches bedarfsweise variiert oder durch weitere Schritte ergänzt werden kann. Zunächst wird unter Berücksichtigung der relativen Anzahl und Art der geladenen Gruppen des Wirkstoffs ein Chitosanderivat als Träger ausgewählt, welches durch die Art und relative Anzahl seiner geladenen Gruppen so auf den Wirkstoff abgestimmt ist, daß bei einem bestimmten pH-Wert ein isoionischer Zustand bzw. ein Ladungsausgleich zwischen Wirkstoff und Träger erzielt werden kann. Dies ist in der Regel dann der Fall, wenn die Nettoladungen von Wirkstoff und Chitosanderivat gegensinnig sind und der errechnete isoionische Punkt in einem pH-Bereich liegt, welcher physiologisch akzeptabel und der Stabilität des Wirkstoffs nicht abträglich ist.

In einem weiteren Schritt wird aus dem Chitosanderivat und dem Wirkstoff eine kolloidale wässrige Lösung hergestellt, welche aufgrund ihres Polymergehalts und der daraus resul-

tierenden Viskosität ein Sol darstellt. Dabei ist s unerheblich, ob die Zugabe des Wirkstoffs nach oder vor dem Lösen des Chitosanderivats geschieht oder ob eine Lösung des Chitosanderivats und eine unabhängig hergestellte Lösung des Wirkstoffs miteinander vereinigt werden.

In einem weiteren Schritt wird der pH-Wert des wässrigen Sols so eingestellt, daß ein isoionischer Zustand entsteht. Bei dieser pH-Verschiebung kann es zu einer Ausfällung des Wirkstoffs kommen, wobei es sich gezeigt hat, daß die Partikel in der Regel den kolloidalen oder nanopartikulären Größenordnungsbereich nicht überschreiten.

Das derart vorbereitete und auf einen isoionischen Zustand eingestellte Sol kann in einem weiteren Verfahrensschritt getrocknet werden. Hierzu können herkömmliche Trocknungsverfahren, vorzugsweise jedoch Trocknungsverfahren ohne mit nur geringer Anwendung von Wärme wie z. B. die Gefrier-trocknung eingesetzt werden.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Feste pharmazeutische Zubereitung mit mindestens einem zumindest teilweise geladenen Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in Form eines Nanosols vorliegt, in welchem der Wirkstoff an ein gegensinnig geladenes Chitosanderivat gebunden ist.
2. Feste pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff eine positive Ladung aufweist und an ein zwitterionisches, saures Chitosanderivat gebunden ist.
3. Feste pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff eine negative Ladung aufweist und an ein basisches Chitosanderivat gebunden ist.
4. Feste pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff und das Chitosanderivat im Nanosol im zumindest annähernd isoionischen Zustand vorliegen.
5. Feste pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff im Nanosol kolloidal oder nanopartikulär verteilt vorliegt.
6. Feste pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff schwerlöslich ist.
7. Feste pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie

neben dem Chitosanderivat einen weiteren polymeren Trägerstoff enthält.

8. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels.
9. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur peroralen Applikation.
10. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches als Pulver, Granulat, Tablette oder Kapsel verabreicht wird.
11. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zum Zweck der Verabreichung in einer Flüssigkeit aufgelöst oder redispergiert wird.
12. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung.
13. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Diagnostikums.
14. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß
 - a) ein Chitosanderivat nach Art und relativer Anzahl seiner geladenen Gruppen und in Abstimmung mit der Art und relativen Anzahl der geladenen Gruppen des Wirk-

stoff so ausgewählt wird, daß bei einem bestimmten pH-Wert in der Zubereitung ein isoionischer Zustand bzw. Ladungsausgleich zwischen Wirkstoff und Träger erzielt werden kann,

- b) ein den Wirkstoff enthaltendes, wäßriges Sol aus dem Chitosanderivat hergestellt wird,
- c) der pH-Wert des wäßrigen Sols so eingestellt wird, daß ein isoionischer Zustand entsteht, wobei ggf. kolloidale oder nanoskalige Wirkstoffpartikel ausfallen, und
- d) das derart eingestellte wäßrige Sol getrocknet wird.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Erfindung betrifft feste pharmazeutische Zubereitungen mit mindestens einem zumindest teilweise geladenen Wirkstoff in Form eines Nanosols, in welchem der Wirkstoff an ein gegensinnig geladenes Chitosanderivat gebunden ist, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

THIS PAGE BLANK (USPTO)